FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965.

THÈSE

N° 687

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

François FALCONNET

né le 4 novembre 1933 à Metz (Moselle)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INTERET ET DE LA PLACE DE LA PHENYLBUTAZONE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE HODGKIN.

Président : Monsieur PERRAULT, *Professeur*

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965. **THÈSE** N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

François FALCONNET

né le 4 novembre 1933 à Metz (Moselle)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INTERET ET DE LA PLACE DE LA PHENYLBUTAZONE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE HODGKIN.

Président : Monsieur PERRAULT, *Professeur*

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
- LEIDEN -

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN	Gaston CORDIER.
1er ASSESSEUR	Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR	Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Gl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)
Médecine	PERRAULT (M.)
Médecine	SIGUIER (F.)
Médecine	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOSRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (R.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544307_0072

A ma Femme le Docteur Y. FALCONNET

En témoignage de tendre
affection et d'estime

A mes Enfants,

A mon Père, le Médecin Général R. FALCONNET
et à ma Mère,

Que la dédicace de cette thèse
soit pour eux le reflet de la
reconnaissance que je leur dois
et une preuve de la profonde
affection que le leur porte.

A mon Frère,

A la mémoire de mes Grand-Pères

A mes Grand-Mères

A mon Oncle, le Médecin Colonel P. FALCONNET

A la Mémoire de mon Beau Père

A ma Belle-Mère

qui m'a toujours considéré
comme un fils, que cette
thèse soit une preuve de ma
grande affection.

A mon Beau Frère et à ma Belle Soeur,

A toute ma Famille.

A Monsieur le Professeur M. PERRAULT

qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse .

En témoignage de notre
respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur J.S. BOURDIN

qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse, nous guider avec une paternelle bienveillance, au cours de son élaboration, et mettre à notre disposition les dossiers du Centre René Huguenin,

Nous lui demandons de bien vouloir accepter l'hommage de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur R.H. SMADJA

qui nous a aidé et éclairé de ses conseils.

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements et de notre amitié.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur A. VARAY

que l'hommage de cette thèse
lui soit un modeste témoignage
de notre reconnaissance pour
l'enseignement que nous avons
reçu de lui, et le bienveillant
intérêt qu'il nous a toujours ma-
nifesté

A notre Maître,

Monsieur le Docteur F. FRANCHEL

qui nous a prodigué un enseigne-
ment paternel, et a toujours mar-
qué l'intérêt qu'il nous portait.

Notre reconnaissance à son égard
est grande.

A nos Maîtres de l'Hôpital de Montmorency

Monsieur le Docteur R. LANGUMIER

qui, au cours de nos années d'internat, nous a inculqué les principes de la Médecine générale.

Qu'il veuille trouver ici l'assurance de notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur J. BRUNETON

Monsieur le Docteur R. LAMY

Monsieur le Docteur R. DEUMIER.

A Monsieur le Docteur J. COLONNA d'ISTRIA.

qui nous a initié à la pratique médicale quotidienne et nous a toujours manifesté un grand intérêt.

Que la dédicace de cette thèse lui soit une preuve de notre gratitude et de notre respectueuse amitié.

INTRODUCTION

Ce n'est que pour préciser certains points que nous ferons un court rappel clinique et anatomo-pathologique de la lymphogranulomatose maligne.

Elle fut isolée du cadre des "adénies" en 1823 par HODGKIN et c'est en 1898, que PALTAUF et STERNBERG mirent en évidence la cellule qui porte leur nom et qui est un des traits histologiques essentiels de la maladie.

oOo

RAPPEL CLINIQUE

Sa survenue insidieuse, sournoise, chez un adulte jeune de 20 à 50 ans, avec une légère prédilection, semble-t-il pour le sexe masculin, est bien connue.

C'est le plus souvent par une asthénie inexpliquée ou une fébricule trainante, accompagnées, mais pas toujours, de l'apparition d'un ganglion suspect, que se manifeste le début de la maladie.

Puis le tableau clinique va se constituer :

Les adénopathies vont s'étendre. D'abord cervicales ou susclaviculaires, puis axillaires et médiastinales, elles peuvent atteindre tous les territoires, en particulier lombo-latéro-aortiques et inguinaux.

Parallèlement, la fièvre évolue, avec son caractère anarchique, irrégulier, imprévisible. Sa courbe peut prendre tous les aspects, et il n'est pas possible de la systématiser.

Elle peut dessiner de grands "clochers" nyctéméraux, ou au contraire, prendre le type "ondulant" assez fréquent.

Elle peut être élevée, d'emblée, c'est rare. Le plus souvent elle est modérée, précoce, capricieuse, et s'associe à un autre symptôme, adénopathie ou prurit.

Parfois enfin, elle constitue le seul symptôme au départ : ce sont les formes à début fébrile pur, trompeur, qui font évoquer de nombreux disgnostics, à tel point que devant une fièvre inexpliquée, on doit toujours redouter la possibilité d'une lymphogranulomatose maligne.

La splénomégalie, par contre, n'est pas d'une constance absolue. Elle est bien souvent absente, au début tout au moins, et dans les formes les plus courantes.

Quand elle existe, il s'agit d'une augmentation modérée, de la surface percutable de la rate. Rarement, on peut palper son bord antérieur sous le rebord costal.

Une grosse splénomégalie d'emblée est de mauvais pronostic. Elle se voit, en particulier, dans la forme neutropéniante, splénomégalique, fébrile.

Le prurit est, lui-aussi, classique, mais sa fréquence donne lieu à des avis divergents. L'Ecole Lyonnaise le retrouve dans 70 % des cas, les auteurs parisiens dans 30 à 35 % seulement (12-22).

Il est variable. Souvent discret, léger, localisé à la partie supérieure du thorax ou aux bras, il peut également ne se manifester qu'à la surface d'une adénopathie extériorisée, mais il peut aussi être généralisé, intense, et féroce, jusqu'à interdire le sommeil.

Mais ce tableau classique est bien schématique, surtout dans le cadre d'une affection qui présente un extrême polymorphisme et qui donne lieu à une infinie variété de formes cliniques.

Nous n'en ferons pas l'inventaire, qui serait long et fastidieux mais nous rappellerons que non seulement tous les territoires ganglionnaires, mais également la plupart des organes, peuvent être atteints.

Si l'on ajoute que ces localisations peuvent se faire, soit secondairement, de façon en quelque sorte métastatique, soit primitivement, par une atteinte élective d'un organe, comme dans les observations de LATAIX et BERTRAND (8) et de HUGUENIN et BERTHON (16), qui rapportent chacune un cas de Hodgkin primitif du sein, l'on met bien en évidence cette diversité clinique.

De plus, il est un symptôme qui mérite d'être souligné : ce sont les douleurs.

Elles ne sont certes pas un symptôme cardinal de l'affection mais elles sont fréquentes et leur origine peut être très diverse. Il peut s'agir d'une compression par les adénopathies, mais ce peut être aussi le fait d'une lésion osseuse comprimant un nerf, en particulier en cas d'atteinte vertébrale.

Une gangue tumorale périmédullaire peut également engendrer des douleurs.

Enfin, les infiltrats hodgkiniens des nerfs, des os, voire d'autres tissus, donnent lieu à des phénomènes douloureux particulièrement pénibles.

Une proportion importante de malades souffre, à un moment quelconque de l'évolution, parfois à chaque reprise évolutive de leur lymphogranulomatose maligne.

Classiquement, les adénopathies, fermes, élastiques et mobiles, sont indolores.

En réalité, bien souvent, et c'est le cas dans plusieurs de nos observations, ces ganglions sont le siège d'une sensibilité particulière, ou même d'une douleur franche et spontanée, qui peut parfois prendre, dans le tableau, une place importante.

En définitive, la clinique, quoique riche, est insuffisante pour établir dans le cadre de la lymphogranulomatose maligne une classification précise.

C'est l'anatomo-pathologie qui va le permettre.

oOo

RAPPEL ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Rappelons qu'il existe deux modes de prélèvements :

A - La ponction ganglionnaire, qui présente des avantages d'ordre pratique, mais qui est peu utilisée, car elle ne permet pas d'apprécier la structure ganglionnaire et ne conduit à un diagnostic que si elle met en évidence des cellules de Sternberg, mais sans pouvoir apprécier, fait capital, l'aspect des proliférations cellulaires (20 - 21).

B - La biopsie-exérèse d'un ganglion, qui ne pose en général aucun problème particulier, si ce n'est celui du choix, lorsqu'il est possible, de l'adénopathie à prélever. Il faut en effet chercher un ganglion d'âge moyen, ni trop ancien, ni trop récent, car l'un risquerait d'être envahi par la fibrose, l'autre de ne montrer qu une atteinte non spécifique, en particulier sans cellules de Sternberg.

Ce n'est que dans certains cas, si la clinique l'impose, et si le diagnostic tarde à faire sa preuve par l'apparition d un ganglion superficiel, qu'il faudra envisager de le confirmer, en prélevant chirurgicalement un ganglion profond, mais accessible.

On obtient alors une coupe histologique vraie, qui montre avec netteté la structure ganglionnaire.

1 - Dans les cas typiques, ce qui frappe l'oeil d'emblée, c'est l'aspect "bigarré" de la coupe, l'aspect bien connu de granulome kodgkinien.

Il est la résultante de plusieurs ordres de modifications, dont l'association réalise un aspect classique très évocateur.

A - Une disparition de la structure ganglionnaire normale, qui est disloquée, par le tissu de granulation. On ne reconnaît plus les follicules lymphoïdes normaux, et on constate la disparition des centres germinatifs.

B - Une sclérose qui apparaît très précocement et qui peut peut être à point de départ capsulaire ou trabéculaire, mais aussi très souvent diffuse, les fibroblastes se disposant en anneaux, en tourbillons, qui enserrent des flots de tissu granulomateux.

Son importance est très variable, selon les cas, selon l'âge du ganglion et selon qu'il a été irradié ou non.

C - Le granulome lui même qui est constitué par la prolifération, au milieu des éléments normaux du tissu lymphoïde :

- de polynucléaires neutrophiles,

- de polynucléaires éosinophiles, dont l'abondance et la disposition sont capricieuses,

- de petits amas de plasmocytes,

- et surtout d'une prolifération réticulaire, où l'on peut voir tous les intermédiaires entre la cellule réticulaire normale et la monstrueuse cellule de Sternberg, terme d'une métaplasie maligne.

D - De petits foyers de nécrose, et des lésions vasculaires complètent cet aspect microscopique du ganglion hodgkinien typique.

Mais le diagnostic n'est pas toujours aussi évident :

2 - Il existe en effet des cas difficiles.

- soit que le ganglion se trouve lésé au point de rendre difficile une interprétation,

- soit que la sclérose envahisse la coupe en masquant les autres processus,

- soit que l'absence de cellules de sternberg rende l'anatomopathologiste circonspect;

- soit qu'aucune des lésions n'ait pris assez d'importance pour autoriser un diagnostic.

3 - Ce polymorphisme histologique incita JACKSON et PARKER à classer schématiquement les lésions lymphogranulomateuses en :

- Granulome de Hodgkin typique,

- Paragranulome hodgkinien, ou l'on ne trouve que très peu de cellules de Sternberg, et ou la prolifération est essentiellement lymphocytaire mais sans la structure normale, folliculaire, l'aspect évoquant plutôt un lymphocytosarcome (MATHE et SEMAN - 25)

- Sarcome de Hodgkin, enfin, ou la prolifération réticulaire semble submerger les autres, et ou l'abondance des cellules de Sternberg rend l'interprétation évidente.

Sur le plan clinique, on a voulu voir une corrélation entre ces types anatomo-pathologiques, d'une part, et l'allure clinique et évolutive d'autre part : les formes à prolifération réticulaire prépondérante seraient dominées par les manifestations tumorales, et seraient de pronostic plus sévère, alors que les formes à prédominance granulomateuse et paragranulomateuse auraient un tableau inflammatoire important et seraient d'évolution plus lente.

Cette corrélation reste schématique, et dans les faits comme l'écrivait J. BERNARD, "ce qui fait justement l'originalité de la maladie de Hodgkin, ce qui lui assure une place spéciale en pathologie c'est que son tableau anatomo-clinique est formé par l intime union de lésions, de symptômes, qui les uns, ressemblent à ceux des néoplasmes, les autres, à ceux des inflammations "(7).

Il semble donc plus logique, puisque l'on connaît les possibilités de variation des divers facteurs, de se fier à l'anatomo-pathologiste pour apprécier la combinaison qui existe sur une coupe donnée.

Car c'est en fonction de l'évaluation de ce gradient, que le clinicien, compte des éléments cliniques ou radiologiques qu'il possède déjà, essaiera d'apprécier l'évolutivité de l'affection, et surtout, d'ajuster un traitement rationnel.

oOo

RAPPEL THERAPEUTIQUE

Il faut insister sur ce point, et tous les auteurs spécialisés s'accordent à le dire : on ne peut actuellement envisager un traitement de la lymphogranulomatose maligne, sans avoir établi au préalable, un bilan très complet, qui permette d'apprécier à sa juste valeur le type évolutif et le degré d'extension de la maladie (3).

- Tout d'abord un diagnostic certain, établi sur l'étude cytologique et histologique d'un organe atteint, généralement un ganglion. Cet examen fournira avec le maximum de précision possible le type anatomo-pathologique de l'affection.

- Un bilan clinique qui mettra en évidence toutes les adénopathies superficielles et les atteintes d'organes perceptibles, tels que la rate, le foie, voire une atteinte mammaire ou une lésion cutanée.

- Un bilan radiologique, capital, qui doit être entrepris avant tout traitement spécifique, de façon à mettre en évidence toutes les possibilités d'atteinte profonde.

En premier lieu, une exploration thoracique, à la recherche d'adénopathie médiastinales, en particulier par des tomographies frontales inclinées, et de lésions pulmonaires ou d'épanchements pleuraux. Une lymphographie sera ensuite pratiquée pour éliminer ou confirmer l'envahissement des chaînes lombo-aortiques et illiaques internes.

La cavographie semble moins intéressante, car elle risque de ne montrer des empreintes ganglionnaires qu'à un stade déjà avancé, or ce qui importe c'est la découverte précoce de l'envahissement.

- Enfin, on établiera un bilan biologique : Numération et formule sanguine, vitesse de sédimentation des hématies, dosage de la

fibrine, électrophorèse des protéines du plasma en seront les éléments essentiels.

Ce n'est qu ensuite qu'on pourra faire un plan de traitement qui devra, lui aussi, suivre un schéma très strict. En effet, les possibilités thérapeutiques se sont beaucoup développées au cours de ces dernières années, et leur utilisation obéit à des principes actuellement assez rigoureusement établis.

On peut classer ces moyens thérapeutiques en deux grands groupes.

LES MEDICATIONS SPECIFIQUES

I - LA RADIOTHERAPIE

Elle reste le traitement majeur de la lymphogranulomatose maligne, celui qui occupe la place la plus importante.

Elle s'emploie sous la forme pratiquement exclusive de la radiothérapie externe localisée.

Elle doit se conformer à des règles actuellement précises :

- une dose totale minimum de 3.500 à 4.000 rad.
- s'étalant sur une période n'excédant pas 3 semaines,
- le radiothérapeute choisissant le volume à irradier et le fractionnement des doses en fonction de chaque cas.

Quant à la source, elle, est de même, choisie en fonction des nécessités :

- soit la roentgenthérapie au 200 Kv
- soit la télécobalt-thérapie,
- soit le Bêtatron.

La radiothérapie appliquée suivant ces règles visera à éradiquer les adénopathies, à tel point qu une reprise évolutive de la maladie se produira en général ailleurs, et que certains auteurs considèrent ce fait comme un test de bonne application.

2 - LA CHIMIOTHERAPIE

Elle présente actuellement un choix de drogues assez large. Nous ne citerons par ordre d importance que celles qui sont le plus utilisées.

A - Les alcoylants

a) - Les moutardes à l'azote :

- la méthyl-bis-bêta-chloréthylamine, ou Caryolysine° employée à la dose de 1/10e de mg par kilo et par jour, par cures de 5 à 7 jours.

- la BB'B" - trichloréthylamine, ou RA2°
Corps voisin et d'action similaire, auquel certains accordent une préférence en raison de sa tolérance qui semble meilleure.

- la N, N - bis - (bêta-chloréthyl) - N' - O -propylène phosphoramide, ou cyclophosphamide ou Endoxan °
Administrée à la dose de 1 à 2 mg par kilo et par jour.

- l'acide p-2 (bêta-chloroéthyl) amino - phényl butyrique, ou Chloraminophène°
A la dose de 1/10è de mg per os, par kilo et par jour.

b) - Les dérivés du radical Ethylène-imine

- la tri-éthylène-imino- 2, 4, 6 - triazine - 1, 3, 5 - triéthylène mélamine, ou T.E.M.°
Per os, à 1/20è ou 1/10è de mg par kilo et par jour.

- la thio-tri-éthylène-phosphoramide, ou Thio-T.E.P.A.°
à la dose de 5 à 10 mg par injection I.V. lente.

La chimiothérapie s'est enrichie depuis peu de deux drogues particulièrement intéressantes et qui donnent des résultats encourageants. Ce sont :

B - Le chlorhydrate de I-méthyl-2-p-(isopropylcarbamoyl) benzyl hydrazine ou Méthyl-hydrazine.

Elle semble avoir une action très favorable dans les hémato-sarcomes, et sur un cas, en particulier, de maladie de Hodgkin avec localisation mammaire, elle a entrainé une rémission valable.

C - Parmi les dérivés d'origine végétale, qui ne comptaient guère que la colchicine dont l'emploi est pratiquement abandonné comme traitement de la maladie de Hodgkin, se place maintenant un alcaloïde de la Pervenche commune ou Vinca Rosea

- La Vincaleucoblastine

Elle s'administre à la dose de 5 à 20 mg par semaine, en 1 ou 2 injections I.V. strictes.

Cette médication donne des rémissions chez des malades même à un stade avancé de la maladie, voire chez des patients devenus résistants aux autres méthodes thérapeutiques.

Elle mérite, comme le dit MATHE "une place privilégiée dans le traitement de certains hémato-sarcomes, et surtout de la maladie de Hodgkin "(24 - 29 - 23)

3 - LA CHIRURGIE

Outre son rôle essentiel de prélèvement biopsique, elle peut rendre de grands services, soit en extrayant une adénopathie primitive (6) isolée, soit dans le cadre d'une urgence, telle que la libération d'une gangue tumorale péri-médullaire entraînant une paraplégie.

- INDICATIONS

La diversité de ces médications spécifiques, l'importance des moyens que demandent certaines d'entre elles, et leur maniement souvent délicat comme leurs associations, posent parfois des problèmes auxquels des Centres spécialisés sont particulièrement adaptés.

Deux éventualités commandent schématiquement les indications thérapeutiques :

A - Il s'agit d'une forme localisée ou régionale, c'est-à-dire que l'atteinte porte sur un seul groupe ganglionnaire, ou sur plusieurs groupes voisins, isolément.

N'entrent dans ce cadre, en tout état de cause, que les formes comportant une atteinte située soit au dessus, soit au dessous du diaphragme.

C'est alors la RADIOTHERAPIE qui s'impose

Elle s'appliquera sur le ou les groupes ganglionnaires atteints. Mais, dans le but d'obtenir la rémission régionale définitive qu'on est en droit d'en attendre, beaucoup d'auteurs, actuellement, irradient les territoires limitrophes.

B - Il s'agit d'une forme disséminée, et l'on entend par là, certes, les affections à un stade avancé, mais également les formes ou d'emblée, on découvre des lésions situées de part et d'autre du diaphragme.

C'est la CHIMIOTHERAPIE qui est alors indiquée.

Tel doit être le schéma de base que l'on pourra compléter ensuite. Par exemple :

On appliquera une radiothérapie dans une forme disséminée :

- soit sur des adénopathies résiduelles à la chimiothérapie,

- soit sur des adénopathies très menaçantes par les complications locales qu'elles risquent de provoquer.

On appliquera une chimiothérapie dans une forme localisée, mais avec atteinte viscérale d'emblée, en particulier hépatique ou splénique.

Certains cas pourront faire hésiter le thérapeute, par exemple une forme à localisation sus et sous diaphragmatique, mais dont les foyers seront extrémement circonscrits.

Signalons enfin que la plupart des auteurs s accordent à réserver l emploi d une chimiothérapie telle que la Vincaleucoblastine chez des malades, ou très avancés dans leur évolution, ou résistants à la radiothérapie ou aux agents alcoylants puisque, justement, l'absence de résistance croisée leur donne un recours.

oOo

LES MEDICATIONS ANTI-INFLAMMATOIRES

Elles ne sauraient, en aucune façon concurrencer les thérapeutiques du premier groupe, mais elles trouvent, à leur côté, une place légitime.

I - LA CORTICOTHERAPIE

Elle avait suscité, au départ, de grands espoirs, légitimés par le le fait que dans les processus leucémiques, elle donne des rémissions complètes, notamment dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. De nombreux auteurs avaient donc pu espérer des effets similaires dans la maladie de Hodgkin.

En effet, très souvent, l'administration de dérivés cortisoniques amène une sédation spectaculaire de certains symptômes bruyants de la lymphogranulomatose maligne.

Cet effet est, dans certains cas, apparemment assez complet pour pousser le malade à adopter les corticoïdes comme thérapeutique exclusive. Mais, même en dehors de ce cas limite, les corticoïdes présentent de graves inconvénients.

Outre ceux, classiques, qui concernent leur dangers vis à vis du tube digestif ou les incidents de rétention hydrochlorurée sodique, il faut mettre l'accent sur trois ordres de faits :

- d'une part, le phénomène d'accoutumance, qui n'est pas à négliger et qui entraîne la prescription de traitements au long cours,

- d'autre part, l'éventualité, fréquente, de syndrome d'hypercorticisme qui en sont la conséquence, et qui posent alors le problème de l'arrêt de la médication.

- mais surtout, la corticothérapie, médication non spécifique de la maladie de Hodgkin, a l'énorme inconvénient de laisser évoluer le

processus tumoral malin sous l'aspect floride et trompeur qu'elle a donné au malade.

C'est ce qu'entendait récemment AMIEL, lorsqu'il disait : "le premier geste thérapeutique d'un médecin spécialiste confronté avec une maladie de Hodgkin, est souvent de réduire et d'arrêter une corticothérapie "cache misère". (3).

Elle offre toutefois quelques indications importantes :

- son rôle protecteur sur la lignée thrombocytaire, dans les formes thrombopéniques.

- un rôle parallèle, quoique moins évident, de contrôle sur les autres lignées sanguines, en particulier, un effet thérapeutique dans les formes de maladie de Hodgkin avec anémie hémolytique à auto-anticorps.

- son rôle enfin, de traitement d'urgence, en cas d'épisode aigu, par exemple un syndrome hyperthermique, anémique et leucopénique, ou un syndrome asphyxique sur une localisation médiastino-pulmonaire, où elle est alors administrée par voie endoveineuse.

2 - LA PHENYLBUTAZONE

oOo

LA PHENYLBUTAZONE

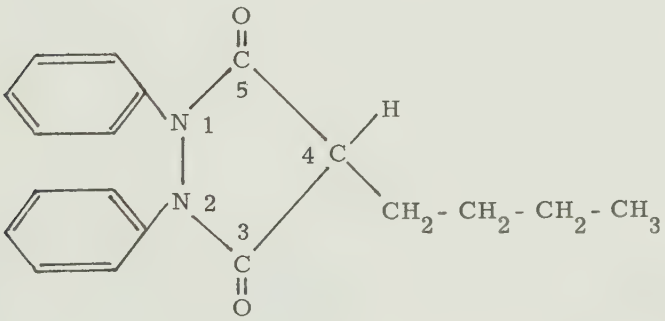
DEFINITION CHIMIQUE

La phénylbutazone est la 3, 5 - dioxo-1, 2 - diphényl - 4 N-butyl-pyrazolidine.

C'est donc un dérivé des pyrazolones comme l'antipyrine et l'amidopyrine.

Les pyrazolones sont elles mêmes des dérivés de la phényl-hydrazine.

Sa formule développée est la suivante :



Elle fut synthétisée pour la première fois en 1946, par STENZL (27).

PHARMACOLOGIE

Elle s'administre, soit par voie orale, soit sous forme de comprimés dosés à 200 mg, soit par voie rectale, sous forme de suppositoires dosés à 250 mg, soit enfin par voie intramusculaire, les ampoules étant dosées à 600 mg de produit.

Les deux dernières voies d'administration sont les plus utilisées.

La voie intramusculaire donne lieu à des concentrations plasmatiques très rapidement élevées, et le maximum est obtenu en deux heures.

La voie rectale est beaucoup plus lente, mais par un effet itératif des doses quotidiennes et un phénomène d'accumulation, on obtient en quelques jours des concentrations voisines et même supérieures.

D'autre part, le taux plasmatique de la drogue semble plus constant dans le cas de l'administration rectale, chez un même malade, mais sujet à plus de variations chez des malades différents.

Sa concentration dans les différents organes donne lieu à des avis divergents, mais de toute façon, elle est très inférieure à la concentration plasmatique (27).

Quant à son élimination, on pense qu'elle se fait sous forme de deux métabolites principaux, qui sont la 1 - phényl - 2 - p - hydroxyphényl - 3 - 5 - dioxo - 4 - N - butyl - pyrazolidine, corps doué de propriétés anti-inflammatoires également et qui a été commercialisé et la 1 - 2 - diphényl-3 - 5 dioxo - 4 - 2' - phényl - sulphinyléthyl pyrazolidine (27).

PROPRIETES THERAPEUTIQUES

Du point de vue thérapeutique, on connaît ses remarquables propriétés antiphlogistiques, analgésiques et antipyrétiques, qui ont fait leur preuve au cours des quinze dernières années, en même temps que se précisaient les multiples indications de la phénylbutazone, en particulier dans les rhumatismes chroniques évolutifs, le rhumatisme articulaire aigu, sous couvert des antibiotiques, dans la goutte, les affections veineuses, les processus néoplasiques, et d'une façon générale, dans toutes les affections où l'on entend faire céder une réaction inflammatoire exubérante.

Dans le même temps, on apprenait à connaître ses inconvénients, et les incidents ou accidents qu'elle est susceptible de donner, surtout lorsqu'on la manipule à trop forte dose.

Il s'agit essentiellement :

- d'incidents rénaux de rétention hydrochlorurée sodique, par augmentation de la réabsorption tubulaire, qui sont à l'origine d'oedèmes transitoires et qui cèdent rapidement à l'arrêt de la médication.

- d'incidents cutanés : éruptions polymorphes, prurit, accompagnés des symptômes habituels des réactions allergiques, mouvement thermique, malaise général, douleurs articulaires etc...

- d'incidents communs à tous les anti-inflammatoires, qui favorisent le développement des infections. On a vu, en particulier, des réveils de tuberculose se produire à la suite de traitements par la phénylbutazone comme par les corticoïdes, car l'inflammation est une réaction de défense de l'organisme.

- d'incidents digestifs, les plus fréquents : simple "épigastralgie" (qui doit faire interrompre le traitement), hémorragie gastrique "en nappe", diffuse, dépassant parfois toute ressource thérapeutique, ulcères gastro-duodénaux (4).

- d'incidents sanguins, enfin, relativement fréquents également, et graves, car ils peuvent aller de la simple leucopénie à l'agranulocytose mortelle, avec thrombopénie.

On doit mettre l'accent sur ce dernier type d'accident, car bien qu'il corresponde généralement à des prescriptions abusives, ou à une sensibilité particulière du malade il n'en représente pas moins une entrave sérieuse à l'utilisation de la drogue, notamment au stade avancé de la maladie de Hodgkin, quand survient l'insuffisance médullaire avec thrombopénie et granulopénie. La phénylbutazone est en cela inférieure aux corticoïdes qui peuvent, certes, être à l'origine d'accidents digestifs similaires, mais qui ont l'énorme avantage, dans le cadre d'une affection hématologique, de protéger le tissu myéloïde, de lutter contre la thrombopénie et de traiter les formes qui s accompagnent d'anémies hémolytique par auto-anticorps.

Cependant, les modalités d'administration de la phénylbutazone ont pour but de lutter contre ces inconvénients et sont parfaitement codifiées : doses modérées, traitements courts, régime déchloruré strict, jamais de prescription à des malades ayant un passé digestif, surveillance de la numération et de la formule sanguine.

Rappelons enfin la thèse de LION et les travaux de ARON sur la prévention de ces accidents par l'acide ascorbique (5 - 19).

Il semble en effet avéré, tant expérimentalement que sur le plan clinique que l'association de la vitamine C à la phénylbutazone diminue dans des proportions considérables la sensibilité de la muqueuse digestive à l'égard de ce produit.

Mais ces acquisitions ont été contemporaines de l emploi en clinique de la Phénylbutazone.

ANALYSE DES TRAVAUX ANTERIEURS

Un certain nombre d'études sur l'action de la phénylbutazone dans la maladie de Hodgkin ont déjà été publiées.

En 1951, KRAUSS rapporte brièvement qu'une simple injection intramusculaire d'une spécialité contenant, à parts égales, pyramidon et phénylbutazone, était suivie d'une diminution de la fièvre, d'une sédation de la douleur, et d'une amélioration de l'appétit et de l'état général, chez des malades atteints de maladie de Hodgkin.

Il mettait ces effets sur le compte de la phénylbutazone car l'administration d'une autre spécialité contenant du pyramidon, mais pas de phénylbutazone, ne donnait pas de résultats comparables (18).

Ce fut le point de départ d'autres études et expérimentations.

En 1953 HEILMEYER, KRAUSS, HARWERTH et DOXIE, publiaient les résultats de leurs essais thérapeutiques et de leurs expériences de laboratoire, en Allemagne (15).

En 1954, KLIMA et coll. donnaient également leur opinion sur ce sujet (17), de même que ROTTINO et coll aux Etats Unis (28).

En 1955, d'ALTEROCHE publiait sa thèse (2).

En 1956, DI PIETRO et VESCIA (26), en Italie, et BICKEL au Danemark, complétaient la documentation (9).

HEILMEYER et coll. rapportaient l'excellent effet symptomatique obtenu dans divers cas de leucémies et d'autres processus néoplasiques effet qui fut particulièrement attribué aux propriétés analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire de la phénylbutazone, tandis que dans le cas de la lymphogranulomatose maligne, cet effet semblait plus spécifique : régression du processus granulomateux, en plus des améliorations symptomatiques.

L'action antipyrétique était la plus prononcée. Les malades pouvaient rester apyrétiques pendant une période prolongée, par un traitement continu de phénylbutazone, à la dose quotidienne de 0,2 à 1 g.

La médication avait également un bon effet sur les douleurs osseuses et articulaires. Un petit nombre de malades qui étaient devenus réfractaires aux autres formes de thérapeutique, répondit favorablement à la phéynylbutazone.

Parallèlement, cette équipe procédait, in vitro, à des expériences sur culture de fibroblastes (DOXIE), tandis que HARWERTH en particulier, étudiait les sucs de ponction ganglionnaire avant et après traitement.

Les conclusions de ces auteurs étaient que la phénylbutazone possédait certainement une action sur le processus granulomateux. En effet, ils constataient dans les cultures des altérations cellulaires nettes et concluaient à une "action cytostatique faible", de la phénylbutazone, tandis que dans les sucs de ponction ganglionnaire, ils constataient "un extraordinaire appauvrissement en cellules et des signes nets d'attaque et de destructions cellulaire, altérations comparables à celles d'un traitement par la moutarde à l'azote" (15).

Les autres auteurs ne retrouvaient pas les mêmes faits.

Pour KLIMA et coll. chez 17 malades atteints de maladie de Hodgkin qui furent traités par la phénylbutazone, de bons résultats paliatifs furent obtenus dans tous les cas, particulièrement en ce qui concerne la douleur et la fièvre. Les auteurs mentionnent également un cas dans lequel une ulcération cutanée montra une amélioration très nette, et un autre, où une fistule de destruction sternale guérit.

L'amélioration de l'état général fut la règle et aucune réaction secondaire sérieuse, telle que oedème ou modification importante de la formule sanguine ne fut observée.

Ils expriment l'opinion que l'effet était surtout symptômatique et attribuable à l'action anti-inflammatoire de la phénylbutazone, quoiqu'ils n'excluent pas la possibilité d'un effet spécifique sur le processus granulomateux (17).

ROTTINo et coll. rapportent une étude portant sur 35 malades, chez lesquels la phénylbutazone fut donnée per os, à la dose quotidienne de 400 à 600 mg. Elle fut quelquefois augmentée à 1 ou 1,2 g. et maintenue à ce niveau pendant plus de quatre mois.

Ce traitement eut un effet bénéfique marqué sur un ou plusieurs symptômes de la majorité des malades. L'effet analgésique en particulier, fut frappant. Les auteurs obtenaient une rémission complète de la douleur en l'espace de deux à trois jours, rémission qui se maintenait chez quelques malades après l'arrêt de la médication.

L'effet sur le prurit fut moins prononcé, mais l'action antipyrétique fut spectaculaire. Des chutes très rapides de la température furent observées, et certains malades restèrent temporairement apyrétiques après l'arrêt de la drogue.

L'appétit s'améliora chez 10 malades et de nombreuses prises de poids furent enregistrées.

L'effet sur les adénopathies fut plus discutable dans son interprétation : tantôt une diminution de volume fut observée durant la cure, ailleurs, une augmentation.

Aucun cas d'agranulocytose ou de thrombopénie ne fut observé.

La réaction secondaire la plus prononcée fut une tendance à l'oedème qui disparut rapidement à l'arrêt du traitement.

Pour ces auteurs la phénylbutazone n'a pas d'effet spécifique sur le processus granulomateux. Chez 3 malades, l'étude histologique de ganglions qui avaient nettement régressé pendant le traitement ne révéla pas de changement spécifique des divers types de cellules pathologiques.

Ils attribuent la diminution de volume des ganglions à l'action anti-inflammatoire de la phénylbutazone sur le granulome.

BICKEL et coll. ont traité 20 malades par la phénylbutazone. Tous présentaient une maladie de Hodgkin clinique avec des images typiques de granulome hodgkinien. A l'exception de 3 cas de bons résultats furent obtenus, aussi bien chez des malades antérieurement traités que chez d'autres, indemnes de tout traitement.

Les doses quotidiennes furent de 200 à 600 mg. L'effet le plus frappant fut obtenu sur la fièvre. Des chutes rapides de la température furent enregistrées.

La douleur, quel qu'en soit le mécanisme, était le symptôme dominant chez 8 malades; Pour 7 d'entre eux une rémission complète de cette douleur fut obtenue.

Le prurit répondit de façon plus variable, et chez un malade il devint nettement plus intense pendant le traitement.

L'état général de l'ensemble des malades s'améliora. Par contre une diminution nette du volume des ganglions ne fut observée que dans un cas.

Peu de réactions secondaires furent observées. L'auteur signale un cas de granulopénie qui nécessite l'arrêt du traitement jusqu'au retour à la normale de la formule sanguine. Un rash cutané se produisit chez un malade en phase terminale. Il n'y eut pas d'oedème sérieux chez la majorité des malades (9).

L'ensemble de ces travaux conclut donc à une action nette, indiscutable, de la phénylbutazone, sur le syndrome inflammatoire de la maladie de Hodgkin.

Cette activité comporte :

1 - Un excellent effet antipyrétique

Il existe dans un nombre de cas voisin de 100 %

De surcroît cette action est souvent spectaculaire, le phénylbutazone ramenant à la normale, en quelques jours, voire quelques heures des températures parfois élevées, et n'ayant cédé à aucune autre thérapeutique.

Il faut noter à ce sujet, que cette action antipyrétique ne correspond sans doute pas à une "anti thermie" pure, à la façon par exemple des dérivés salicylés, car dans de nombreux cas la température reste normale après l'arrêt du traitement.

Compte tenu du fait que la persistance d'un taux plasmatique suffisant peut en partie expliquer le phénomène, il n'est pas exclu qu'un autre mécanisme intervienne.

2 - Une action antalgique non moins remarquable

Rares sont les malades qui ne se trouvent pas soulagés, parfois totalement et pour une période de longue durée.

Même les douleurs d'origine osseuse, dont on sait le caractère tenace et l'intensité qu'elles peuvent prendre, cèdent souvent à la phénylbutazone.

Comme pour la fièvre, cette drogue agit, là où d'autres médications avaient échoué.

Pour certains auteurs, les deux actions seraient même liées, car la phénylbutazone agirait au niveau de la substance cérébrale, comme dépresseur, par réduction de la consommation d'oxygène, jouant ainsi, à la fois sur les centres thermiques et sur la conduction de la sensibilité.

Pour d'autres au contraire, l'effet analgésique serait un corollaire de la troisième action de la phénylbutazone :

3 - L'action antiphlogistique

On désigne par là l'action proprement anti-inflammatoire de la drogue.

On a démontré que la phénylbutazone lutte contre l'inflammation par augmentation de la résistance capillaire, et par freinage de la vaso-dilatation, ce qui laisse penser qu'il y a peut être une inhibition de la libération d'histamine.

4 - L'action sur le prurit, est par contre négligeable.

Bien qu'il ait disparu dans quelques cas en même temps que les autres signes, il semble qu'il se soit agit de coïncidences.

Par ailleurs, le phénylbutazone elle même peut donner lieu à des manifestations cutanées de type prurigineux.

5 - Enfin, tous les auteurs signalent une reprise de l'état général de l'appétit, du poids, et du psychisme des malades, qui est sans doute la conséquence de la normalisation thermique, de la suppression des douleurs et de la constatation d'un mieux être aussi bien subjectif qu'objectif.

oOo

OBSERVATIONS PERSONNELLES

C'est au CENTRE RENE HUGUENIN de Saint Cloud, qu'inspiré et guidé par des Maîtres bienveillants, nous avons pu, à notre tour étudier 11 observations de malades atteints de lymphogranulomatose maligne, et régulièrement suivis, à des stades divers de leur maladie, chez lesquels un ou plusieurs traitements par la Phénylbutazone ont été administrés, soit seuls, soit en association avec des thérapeutiques spécifiques.

Cette étude fait l'objet de notre thèse, elle nous a permis de confirmer les travaux antérieurs et l'efficacité remarquable et à peu près constante de la phénylbutazone sur les manifestations inflammatoires de la Maladie de Hodgkin.

oOo

- OBSERVATION 1 -

Monsieur J. J... 30 ans, troisième poussée évolutive d'une lymphogranulomatose maligne dont le début apparent remonte au mois de Mai 1959. Traité antérieurement par irradiation au Cobalt, à deux reprises, Endoxan et corticoïdes.

1 - Au mois d'avril 1963, nouvelle poussée évolutive, avec adénopathies superficielles et médiastinales, altération de l'état général, lombalgies. Les clichés de la colonne lombaire ne montrent pas de lésions osseuses. Déjà en traitement par delta cortisone (30 mg), le malade va recevoir, en association : une injection matin et soir de phénylbutazone I. M. pendant 8 jours.

On constate à la fin de cette cure :

- une sédation totale des douleurs, et une régression importante des adénopathies, surtout axillaires gauches.

- une disparition de l'asthénie qui permet au malade d'assurer son travail normalement. Cet état de chose persiste un mois.

2 - Le 7 juin 1963, admission pour : poussée évolutive importante, température à 39°5, importante adénopathie axillaire gauche avec réaction inflammatoire des téguments en regard, augmentation radiologique de la masse médiastinale.

Le malade est alors sous delta cortisone (20 mg / j). On la poursuit.

Le 8 juin, on lui adjoint 250 mg de phénylbutazone matin et soir, par voie rectale, pendant 5 jours, et on décide une cure de Vincaleucoblastine qui sera commencée le 10 juin.

Le 9 juin, la température est normale et le demeure, et les douleurs ont cédé (Cf. feuille de température n° 1). Le malade sort le 2 juillet.

3 - Le 27 juillet 1963, le malade, ambulatoire et en bon état toujours sous delta-cortisone (15 mg/j) fait une poussée thermique isolée à 39°. Un suppositoire à 250 mg de Phénylbutazone matin et soir pendant 2 jours, jugule cette fièvre.

Au cours de ces trois cures, la Phénylbutazone s'est donc avérée chaque fois efficace sur le syndrome inflammatoire.

ooo

- OBSERVATION 2 -

Monsieur E.B... 63 ans troisième poussée évolutive d'une "réticulopathie maligne d'évolution lente s'apparentant au cadre de la maladie de Hodgkin," dont le début remonte à 1955.

Antérieurement traité par irradiation cervicale et Endoxan à deux reprises.

- Le 18 avril 1963, on note "nette amélioration à la suite d'un traitement par la phénylbutazone" (cette cure, entreprise au dehors ne sera pas comprise dans notre étude par manque de données).

1 - Le 15 novembre 1963, sous delta cortisone 15 mg/j : poussée ganglionnaire cervicale, sous maxillaire, axillaire et inguinale gauches. Fièvre élevée. Dans l'attente d'une hospitalisation, on prescrit une injection I.M. de phénylbutazone par jour pendant trois jours. La fièvre cède. Les adénopathies sont inchangées.

2 - Le 9 décembre 1963, admission en vue d'une cure par le 5278 La température de 37°5 à l'entrée monte à 40°, les 9, 10, 11 et 12 décembre. Le 13 décembre, on prescrit un suppositoire matin et soir de phénylbutazone.

Le 14 décembre, lorsqu'on entreprend le 5278, la température est normale. Mais la fièvre réapparaît à l'arrêt de la médication, pour ne se stabiliser qu'après une prolongation de la cure (cf. feuille de température n° 2).

ooo

- OBSERVATION 3 -

Monsieur A.F.... 29 ans. Quatrième poussée évolutive d'une lymphogranulomatose maligne dont le début se situe en 1960.

A subi depuis : Radiothérapie cervicale droite en 1960. Radiothérapie axillaire et médiastinale + Caryolysine en 1961. Chloraminophène et Endoxan, en 1962.

La corticothérapie a toujours été mal supportée.

Par contre la Phénylbutazone a permis : 'une certaine stabilisation des phénomènes subjectifs et la disparition de la fièvre".

1 - Au mois de janvier 1963 : Bon état général, petites adénopathies sus claviculaires gauches et douleur épigastrique profonde, dont l'origine devait se révéler à la lymphographie : adénopathies lombo-aortiques. Le malade est soulagé, car il termine une cure de Phénylbutazone prescrite au dehors, à raison de une injection IM par jour pendant 15 jours. Il existe une leucopénie à 3.700 GB

On décide : cobalt-thérapie lomb-aortique et Triamcinolone 12 mg/j.

La température reste à 38°, La douleur persiste.

2 - On prescrit alors un suppositoire quotidien de phénylbutazone du 25 janvier au 7 février 1963.

La température baisse à 37°5, la douleur diminue.

3 - Le 9 mars 1963, la cobalt-thérapie arrive à son terme (4.000r) La triamcinolone a été augmentée à 20 mg car : le malade est fatigué, la température oscille entre 38° et 39°. Il existe une douleur abdominale gauche.

On prescrit une injection IM par jour de Phénylbutazone, pendant 4 jours.

La température et la douleur cèdent (cf. feuille de température n° 3).

Le malade sort.

ooo

- OBSERVATION 4

Madame S. B... 41 ans, est atteinte d'une maladie de Hodgkin dont le début apparent remonte à 1952. Elle a été traitée antérieurement à plusieurs reprises par irradiation médiastinale, moutardes azotées et corticoïdes. Au mois de Novembre 1961, en rémission incomplète, au cours d'une légère poussée, la malade présente une fièvre qui oscille autour de 38°, et des douleurs articulaires.

On lui prescrit un suppositoire matin et soir de phénylbutazone pendant 10 jours.

Les douleurs cèdent totalement, mais la fièvre se maintient.

La malade est ensuite maintenue dans un état à peu près stable, jusqu en Mai 1963, par l'Endoxan et les Corticoïdes.

2 - Au mois de septembre 1963, ultime poussée évolutive :température élevée et irrégulière, prurit généralisé.

La malade est mise en traitement par Vincaleucoblastine et Deltacortisone qui n'agissent pas immédiatement sur la fièvre.

La prescription de phénylbutazone à raison de Un suppositoire par jour permet d'obtenir une apyrexie rapide, mais le prurit persiste.

Le décès survient quelques jours plus tard.

ooo

- OBSERVATION 5 -

Monsieur J.R.D... 36 ans, Première poussée évolutive d'une maladie de Hodgkin en décembre 1959. Traité par irradiation au 200 Kv puis au télécobalt sus claviculaire au mois de janvier 1960. Rémission complète.

1 - Au mois d'avril 1960, poussée inflammatoire : température autour de 38°, asthénie.

On prescrit seulement un suppositoire de Phénylbutazone matin et soir pendant 8 jours.

La température redevient normale et le demeure.

Evolution lente pendant trois ans, avec deux poussées évolutives traitées par Endoxan et Cobalt 60.

2 - Au mois d'avril 1963, douleurs thoraciques de plus en plus vives. Les clichés thoraciques montrent une opacité hilaire bilatérale et une lésion d'ostéolyse costale. La température est à 38°5.

Cet épisode survient sous delta cortisone (25 mg/j)

On associe un suppositoire de phénylbutazone matin et soir pendant 5 jours.

Ce traitement entraîne une disparition totale de la fièvre et des douleurs, qui persiste deux mois.

3 - Au mois de juin 1963, poussée fluxionnaire des adénopathies axillaires avec température nocturne à 38°, malgré 15 mg de delta-

cortisone par jour. Le malade reçoit un suppositoire par jour de phénylbutazone pendant 8 jours.

Disparition de la fièvre et de la douleur qui permet un voyage de un mois.

4 - Au mois d'octobre 1963, poussée fluxionnaire des adénopathies axillaires avec douleur et poussée thermique, sous delta-cortisone 20 mg /j.

La fièvre et les douleurs cèdent à 4 jours de phénylbutazone à raison de un suppositoire matin et soir.

Par la suite, le malade surmontera un syndrome asphyxique aigu, grâce aux corticoïdes par voie I.V. et sera enfin mis à la Vincaleucoblastine qui apporte une rémission valable.

ooo

- OBSERVATION 6 -

Madame A.M.Q... 27 ans, deuxième poussée évolutive d une réticulo-granulomatose maligne dont le début se situe en avril 1962.

Elle a été traitée par R.A.2., Endoxan et corticoïdes.

1 - Au mois de décembre 1963, poussée fluxionnaire douloureuse des adénopathies cervicales et sous maxillaires. Pas de fièvre.

On prescrit un suppositoire de phénylbutazone par jour pendant 8 jours. Les douleurs disparaissent, les adénopathies diminuent franchement de volume.

Ces faits se renouvellerons fréquemment par la suite, au moment des règles. Chaque fois, la phénylbutazone, à raison de un suppositoire par jour, pendant deux à trois jours, amènera la sédation des troubles, ou les préviendra.

ooo

- OBSERVATION 7 -

Madame C.H.... 31 ans, Cinquième poussée évolutive d'une lymphogranulomatose maligne, dont le début remonte à 1955.

Traitée antérieurement par irradiation à plusieurs reprises, sur ses multiples localisations, Endoxan et corticoïdes.

1 - Au mois d'avril 1963, température à 38° et douleur en ceinture de l'hémithorax gauche.

On prescrit un suppositoire matin et soir de Phénylbutazone seule pendant 8 jours.

Disparition totale de la fièvre et des douleurs.

2 - Mais huit jours plus tard, poussée fluxionnaire douloureuse de la région inguinale gauche.

Une injection IM quotidienne de 600 mg de Phénylbutazone pendant 8 jours, soulage totalement la malade. On note un léger oedème des cuisses. Traitée par Vincaleucoblastine à partir d'avril 1964.

Etat satisfaisant en janvier 1965.

oooo

- OBSERVATION 8 -

Monsieur J.X.S... 35 ans, troisième poussée évolutive d'une maladie de Hodgkin ayant débuté en décembre 1963.

Traité par Endoxan, Télé-cobalt et corticoïdes.

1 (Au mois de juillet 1964, poussée évolutive, avec température autour de 40°, irrégulière, sans augmentation de volume des adénopathies.

On ajoute à la delta-cortisone en cours (30 mg.) un suppositoire matin et soir pendant 5 jours de phénylbutazone.

En 24 heures, on enregistre un retour à l'apyrexie.

Le malade reçoit ensuite un traitement par la Vincaleucoblastine.

2 - Au mois de janvier 1965, Nouvelle poussée fébrile à 39° isolée. On renouvelle l'association : delta cortisone 30 mg, phénylbutazone, un suppositoire matin et soir, pendant 10 jours.

Echec total.

On arrête alors la phénylbutazone, plus agressive que la delta-cortisone.

ooo

- OBSERVATION 9 -

Monsieur G.L... 20 ans, troisième poussée évolutive de lymphogranulomatose maligne, chez un jeune homme dont le début de la maladie remonte à Janvier 1961.

1 - Le 28 avril 1962, le malade fait une poussée fluxionnaire douloureuse de ses ganglions axillaires, sans fièvre.

On prescrit un suppositoire matin et soir de Phénylbutazone pendant 8 jours.

A la suite de cette cure, l'état général est amélioré, les douleurs ont diminué, les adénopathies sont inchangées.

Plusieurs poussées évolutives entraîneront la mort dans un syndrome asphyxique le 7 avril 1963.

ooo

- OBSERVATION 10 -

Monsieur G.C... 75 ans, consulte au Centre René Huguenin le 5 avril 1961, pour poussée sus claviculaire gauche et dysphonie

Antérieurement traité ailleurs pour une maladie de Hodgkin histologiquement confirmée.

On prescrit un traitement symptomatique de 10 jours de Phénylbutazone en attendant les investigations O.R.L. complétes.

Ce traitement amène une amélioration considérable de l'état du malade. Mais on devait découvrir l'association à la maladie de Hodgkin, d'un cancer du vesticule du larynx : "hémi-larynx gauche fixé, avec une lésion bourgeonnante et couverte de sphacèles sur le versant externe de l'arythénoïde".

Biopsie " Carcinome épidermoïde différencié et immature du vesticule du larynx .

Outre l'intérêt de l'observation elle même, on retrouve en examinant le dossier, qu'en 1955, dès le diagnostic de maladie de Hodgkin établi, et avant toute radiothérapie, un traitement de phénylbutazone seule, avait soulagé le malade et amené une fonte considérable des adénopathies.

Nous ne tiendrons cependant pas compte de cette observation dans l'analyse des résultats.

ooo

- OBSERVATION 11 -

Il s'agit de Madame H.F... 35 ans.

La maladie débute en 1951, par une adénopathie cervicale droite.

Une biopsie confirme le diagnostic de lymphogranulomatose maligne.

Elle est alors traitée par la radiothérapie, puis de 1951 à 1962, l'évolution va se poursuivre avec plusieurs localisations polyganglionnaires et viscérales : Rate, Poumon (le poumon ayant entraîné la mort malgré le traitement spécifique).

Pendant tout le cours de la maladie, ces localisations ganglionnaires ont très souvent manifesté des poussées fluxionnaires, pour lesquelles un court traitement de phénylbutazone s'est toujours montré efficace, à raison de un suppositoire matin et soir pendant trois jours.

Pendant une longue période de l'évolution, en particulier de 1957 à 1960, la malade était en rémission incomplète, c'est-à-dire que sa maladie de Hodgkin ne présentait pas de poussées évolutives franches avec nouvelles localisations, mais qu'elle restait porteuse d'adénopathies axillaires bilatérales.

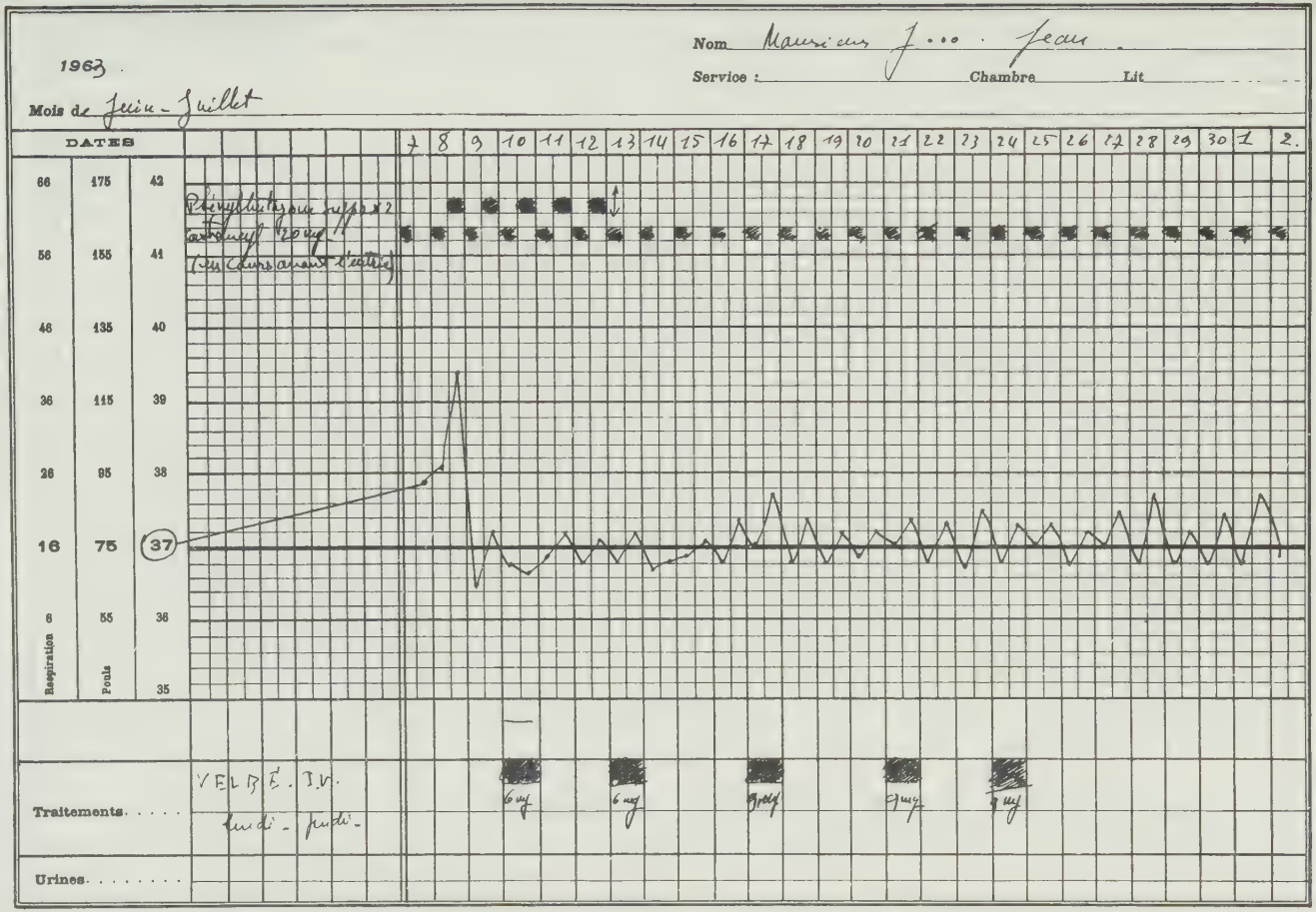
L'état général et hématologique était satisfaisant, et compatible avec une vie sociale normale. Cependant, chaque mois, pendant la période prémenstruelle, les adénopathies augmentaient de volume, devenaient sensibles, et en même temps, la température augmentait légèrement, donnant une fébricule entre 37 et 38°.

Pendant ces périodes, il suffisait d'un suppositoire matin et soir de phénylbutazone, pendant trois jours, pour que tout rentre dans l'ordre : gonflement, douleur et température.

Si bien que pendant ces trois ans, la malade a pu mener une vie normale, sans autre médication.

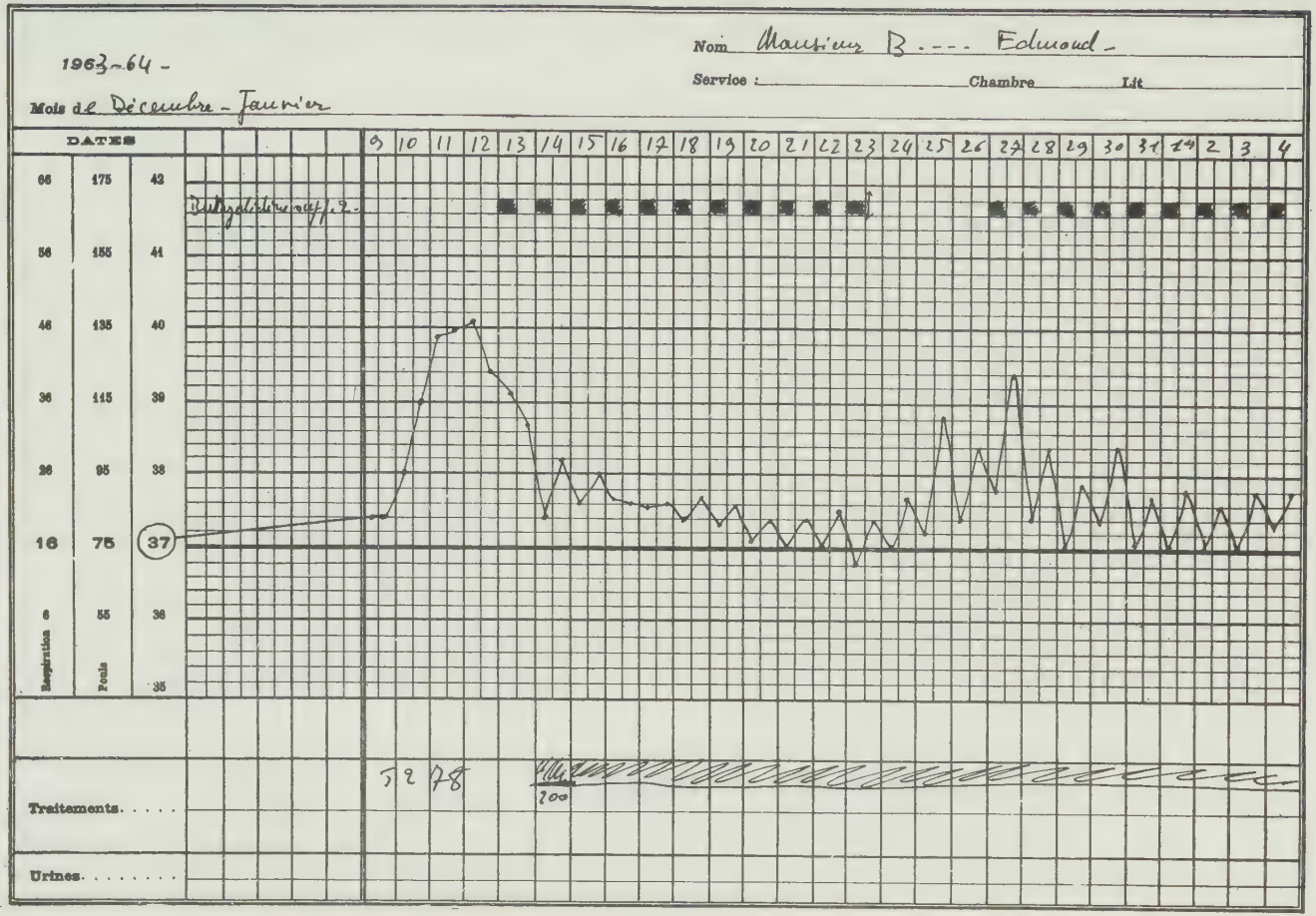
ooo

CENTRE RENÉ HUGUENIN



Feuille de température n° 1

CENTRE RENÉ HUGUENIN



Feuille de température n° 2

CENTRE RENÉ HUGUENIN

1963

Mois de Février - Mars -

Nom Monsieur A. F...

Service : Chambre Lit

DATES	21	22	23	24	25	26	27	28	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
66 / 175 / 42													Temp. 5c													
56 / 155 / 41	Triamcinolone 40 mg. IM.																									
46 / 135 / 40	Butyrolidine 2 amp IM.																									
36 / 115 / 39																										
26 / 95 / 38																										
16 / 75 / 37																										
6 / 55 / 36																										
Respiration / Pouls / 35																										
Traitements	CO 60																									
Urines																										

Feuille de Température n° 3

4

CENTRE RENÉ HUGUENIN

1963

Mois de Septembre - Octobre

Nom Madame B --- Simone.

Service : Chambre Lit

DATES	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	1
Castrigyl 30 mg.	30	30	30	30	40	50	50	50	50	50	50	50	50														
Phtivalidrazone aspios																											

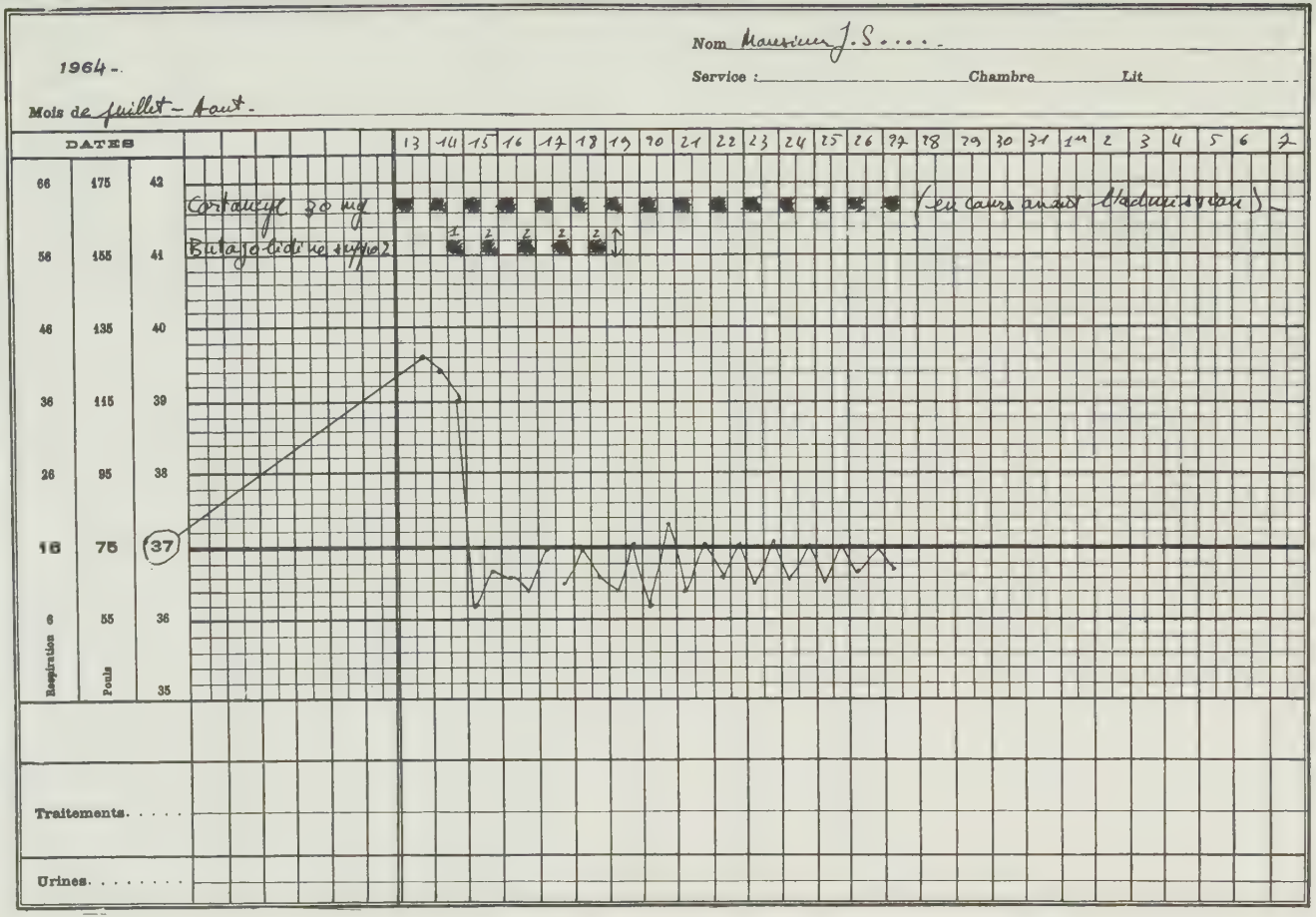
Respiration	Pouls	
66	175	42
56	155	41
46	135	40
36	115	39
26	95	38
16	75	37
6	55	36
		35

Traitements . . . . . V.4.B 20 mg. 10 mg.

Urines . . . . . .

Feuille de Température n° 4

CENTRE RENÉ HUGUENIN



Feuille de Température n° 5

ANALYSE DES RESULTATS

I - LES MALADES

- Les 11 malades étaient atteints de lymphogranulomatose maligne confirmée par l'examen histologique de l'une des localisations.

- Tous avaient déjà présenté antérieurement une ou plusieurs poussées évolutives de leur affection.

- Leur âge s'échelonne de 20 à 75 ans.

- Ils comprennent 7 sujets de sexe masculin et 4 sujets de sexe féminin.

- L'un d'entre eux a été traité en dehors du Centre René Huguenin, un autre a subi avec succès 2 cures de Phénylbutazone, les données parcellaires de leurs observations n'en permettant toutefois pas l'analyse correcte.
- les 9 autres font l'objet de notre étude.

II - CONDITIONS D'APPLICATION DU TRAITEMENT

Les cures de Phénylbutazone furent appliquées dans des cas bien précis :

- soit et surtout, chez des malades en poussée évolutive, fébrile, dans l'attente des résultats d'un bilan qui permette une thérapeutique spécifique correcte.

- soit au cours d'une hospitalisation, en association avec un traitement spécifique, en raison de l'importance du syndrome inflammatoire.

- soit à titre ambulatoire, en présence de manifestations inflammatoires résiduelles, chez des malades venant d'être traités.

- soit chez des malades en rémission complète ou incomplète, lors de poussées fluxionnaires de leurs adénopathies, poussées coïncidant volontiers avec la période prémenstruelle chez les femmes, et s'accompagnant d'une fébricule.

- soit chez des malades supportant mal les corticoïdes d'emblée.

- ou à titre de relai d'une corticothérapie devenue néfaste par ses effets secondaires, et dont il importait de sevrer le malade.

- soit enfin, en phase terminale, avec généralisation de l'affection, dans un tableau hautement fébrile, alors que l'état hématologique défectueux interdisait toute chimiothérapie.

III - MODALITES D'ADMINISTRATION DU PRODUIT

- La phénylbutazone a été administrée, soit par voie rectale, soit par voie intra musculaire.

- Les posologies quotidiennes s'échelonnent de 250 à 1200 mg

- Les doses totales par cure s'échelonnent de 0,25 à 9,5 g

- La durée des cures varie de 1 à 15 jours.

- Notre étude porte sur un total de 20 cures.

IV - SURVEILLANCE

- 5 cures ont été pratiquées chez des malades hospitalisés, sous surveillance clinique quotidienne, et hématologique hebdomadaire ou bi-hebdomadaire, si l'état de la formule sanguine, ou surtout une chimiothérapie associée, l'imposaient.

- 15 cures ont été prescrites de façon ambulatoire, mais les malades étaient convoqués en consultation au Centre René Huguenin dès la fin de la cure, pour y subir un examen clinique et un contrôle hématologique.

V - APPRECIATION DES RESULTATS

- L'ensemble des résultats est analysé dans les tableaux I et II

- Chaque malade y fait l'objet de l'appréciation, pour chaque cure, de l'effet obtenu sur chacun des 3 symptômes étudiés, qui définissent le syndrome inflammatoire.

- Bien que n'en faisant pas partie, le prurit a été analysé également et figure dans ces tableaux.

- Nous y avons indiqué, de plus, les incidents enregistrés, les traitements éventuellement associés, et la variété anatomo-pathologique de leur lymphogranulomatose maligne.

A - ETUDE ANALYTIQUE DE L'ACTION SUR LES DIFFERENTS SYMPTOMES.

Trois symptômes cliniques nous ont servi de critères :

- la fièvre,
- les douleurs,
- le volume des adénopathies.

L'ensemble de ces trois symptômes nous a permis de définir cliniquement le syndrome inflammatoire.

- Nous avons en même temps tenu à contrôler l'action de la phénylbutazone sur le prurit.

- Les effets obtenus sur chacun de ces symptômes ont été classés en trois rubriques :

. disparition complète du symptôme étudié,
. rétrocession incomplète du symptôme,
. absence d'effet (Cf. tableau VI).

a) - Au cours de 15 cures, les malades présentaient une fièvre :

. élevée, irrégulière, entre 38°5 et 40°, dans 10, cas, dont 4, chez des malades hospitalisés,

. modérée, entre 37°5 et 38°5, dans 5 cas.

Sur ces 15 cures, nous avons pu enregistrer un retour à l'apyrexie totale dans 12 cas, une chute thermique franche avec persistance d'une fébricule dans 1 cas. Dans 2 cas la fièvre est demeurée non influencée.

Les 2 échecs totaux concernaient des fièvres élevées.

Le cas de rétrocession incomplète concernait une fébricule à 38°.

Les 4 cas de température élevée traités en hospitalisation, ont cédé totalement.

Certains faits méritent d'être soulignés :

- Dans 2 cas de rémission complète de la fièvre, il existait un traitement spécifique associé, respectivement le 5278 et la

V.L.B. mais la chute thermique a précédé de 24 heures à 48 heures leur institution, et ne pouvait qu'être due à la phénylbutazone. (cf. feuilles de températures n° 1 et 2)

- Dans 11 cas, la phénylbutazone fut prescrite à des malades recevant des corticoïdes depuis plusieurs semaines.

Par conséquent, d'une part, ceux-ci n'avaient pas empêché la survenue de la poussée inflammatoire et de la fièvre en particulier, d'autre part, l'institution de la phénylbutazone amène une rétrocession immédiate de celle-ci.

Son effet anti-inflammatoire ne paraît donc pas superposable à celui des corticoïdes.

b) - Les douleurs existaient au cours de 14 cures :

. elles cèdèrent entièrement dans 10 cas,

. leur intensité diminua nettement dans 2 cas,

. elles persistèrent sans changement dans 1 cas,

. dans 1 cas, leur évolution n'est pas notée.

c) - Au cours de 11 cures, les malades étaient porteurs d'adénopathies périphériques :

. une diminution franche du volume de ces adénopathies a pu être observée dans 3 cas,

. mais cet effet ne peut être spécifiquement attribué à la phénylbutazone, car chaque fois elle était associée à une autre thérapeutique, chez 2 malades, respectivement, le 5278 et la V.L.B. chez l'autre la delta-cortisone.

. dans les 8 autres cures, aucun effet ne fut enregistré sur les ganglions.

d) - Le prurit existait au cours de 2 cures.

Il ne fut absolument pas influencé.

e) - La vitesse de sédimentation n'a malheureusement pas été étudiée systématiquement chez ces malades, néanmoins, dans plusieurs cas, un ralentissement modéré, mais net, a pu être observé.

Nous n'en tenons pas compte dans l interprétation de nos résultats.

f) - Tolérance

Au cours des 20 cures analysées, nous n avons enregistré aucun accident sévère.

On note cependant 2 incidents :

- dans un cas, une leucopénie discrète à 3.700 G.B. fut observée au cours d'une cure plus longue que les autres. Le malade avait reçu une injection I.M. quotidienne de 600 mg de phénylbutazone, pendant 15 jours (cf. obs. n° 3).

- dans un autre cas, on note un oedème discret, localisé aux deux cuisses, mais la malade était porteuse d'adénopathies inguinales et d'une masse abdominale susceptibles d'entrainer une gêne à la circulation de retour (obs. 7).

g) - Action en fonction du stade évolutif

Les traitements entrepris ont été prescrits à des stades divers de la maladie de Hodgkin.

En aucun cas, il ne nous a paru y avoir de relations entre ces périodes et l'effet du traitement.

h) - Action en fonction de la variété anatomo-pathologique de la lymphogranulomatose maligne.

Nous avons cherché à mettre en évidence la possibilité d une relation entre l'effet obtenu et l'aspect histologique des lésions du malade. Cette étude est résumée dans le tableau 7.

Nous avons, dans ce but, distingué trois groupes histologiques :

- les formes où dominait la prolifération du tissu granulomateux,

- les formes avec hyperplasie réticulaire prépondérante,

- le granulome de Hodgkin typique.

Il ressort de cette analyse les faits suivants :

- L'action sur la température et les douleurs ne semble pas influencée par un facteur histologique.

- Au contraire, l'action sur le volume des adénopathies paraît dépendre dans une certaine mesure de l'aspect histologique des lésions. En effet :

. 2 malades présentaient à l'examen anatomo-pathologique une prédominance de l'hyperplasie du tissu granulomateux.

. ils recurent en tout 4 cures de phénylbutazone,

. au cours de 3 d'entre elles, il existait des adénopathies périphériques : Une diminution franche de leur volume fut enregistrée.

. 3 malades présentaient à l'examen anatomo-pathologique, une prédominance de l'hyperplasie réticulaire,

. ils reçurent en tout 8 cures de phénylbutazone,

. au cours de 5 d'entre elles, il existait des adénopathies périphériques : Elles ne furent jamais influencées.

. 1 malade présentait un granulome de Hodgkin typique à l'examen anatomo-pathologique.

. Il reçut deux cures de phénylbutazone,

. Au cours de l'une d'entre elles, il existait des adénopathies,

. elles ne furent pas influencées.

. 3 malades avaient été biopsiés ailleurs, et nous ne possédions pas leur compte rendu anatomo-pathologique complet.

B - ETUDE SYNTHETIQUE DES RESULTATS

a) - Selon que l'effet obtenu sur l'ensemble des symptômes est global ou dissocié, nous avons distingué 4 possibilités de résultats sur le syndrome inflammatoire.

Nous avons considéré la fièvre et les douleurs comme les symptômes cardinaux conditionnant cette classification.

Nous n'avons pas tenu compte du volume des adénopathies, qui n'est pas sous la seule dépendance des phénomènes inflammatoires.

Nous appelons donc :

- rémission complète : la disparition totale de la fièvre et des douleurs, ou de l'un seulement de ces symptômes lorsque l'autre manquait,

- rémission incomplète : la rétrocession de l'un de ces deux symptômes, l'autre n'étant pas influencé,

- échec non total : la rétrocession partielle de l'un au moins des 3 symptômes.

- Echec total : aucun effet enregistré

Sur l'ensemble des 20 cures étudiées, nous avons enregistré, dans ces conditions :

- 13 rémissions complètes,
- 4 rémissions incomplètes,
- 2 échecs non totaux,
- 1 échec total.

b) - La durée des résultats obtenus, est variable

Elle s'échelonne de 48 heures à 3 mois.

Il est bien entendu impossible d'attribuer les périodes de rémission du syndrome inflammatoire ayant succédé à certaines de ces cures, à la seule phénylbutazone :

- dans certains cas, les cures ne s'adressaient pas à une poussée évolutive franche,

- dans les autres, une chimiothérapie ou une corticothérapie était associée ou devait succéder à la cure de phénylbutazone.

c) - En fonction de la phase évolutive de la maladie

- ces résultats en paraissent indépendants et se révèlent pratiquement constants.

- que ce soit en phase initiale, au cours d'une poussée évolutive, en phase de rémission, ou en période terminale, on peut observer, dans chaque éventualité, chez le même malade, ou chez des patients différents, des rémissions complètes du syndrome inflammatoire.

- bien entendu, le potentiel évolutif de l'affection n'en est lui-même nullement modifié.

DISCUSSION

- ACTIVITE -

La phénylbutazone se révèle, à la suite de cette étude, d'une activité remarquable et constante sur le syndrome inflammatoire de la maladie de Hodgkin.

Cette activité est maximum sur la fièvre et les douleurs, qui sont les symptômes majeurs de ce syndrome.

Elle ne dépend pas de la phase évolutive de la maladie, et se manifeste aussi bien à la première poussée évolutive que dans la phase terminale de l'affection, ainsi que dans toutes les phases intermédiaires.

Si la part de cette action est plus difficile à apprécier lorsque la phénylbutazone est associée à d'autres thérapeutiques, spécifiques ou anti-inflammatoires, on ne peut nier qu'elle ait, au moins, une action temporaire, d'autant que notre étude a montré que ces médications n empêchaient pas toujours la survenue de poussées inflammatoires que jugule souvent la phénylbutazone.

La durée des résultats obtenus est souvent prolongée après la fin de la cure. Compte tenu de l'action des thérapeutiques spécifiques, la phénylbutazone paraît souvent induire une réduction du syndrome inflammatoire dont la durée n'est pas proportionnelle à celle de la cure.

Sa rapidité d'action est souvent spectaculaire, les signes cédant dès la première injection, ou après l'administration du premier suppositoire.

Son mode d'administration en cures courtes est un avantage précieux de la phénylbutazone, en effet :

- son activité n'en est pas diminuée,
- ses inconvénients en sont pratiquement éliminés,
- elle n'entraine de ce fait aucune servitude à son égard
- elle ne dissimule pas l'évolution réelle de la maladie.

- ACTION COMPAREE AVEC LES CORTICOIDES

La phénylbutazone ne peut se prescrire à long terme.

Mais de courtes cures, renouvelables, engendrent, sur le syndrome inflammatoire, des effets comparables, mais non superposables à ceux des corticoïdes, car, nous l'avons vu, ces effets peuvent être enregistrés là ou la corticothérapie s'avère inefficace.

Elle ne provoque pas de manifestations secondaires analogues en particulier le syndrome d'hypercorticisme, et l'aspect florissant mais trompeur que donne la corticothérapie.

En conséquence, elle ne peut pas jouer le rôle de "cache-misère" qu'on reproche parfois à cette thérapeutique.

Dans de nombreux cas, elle permet de prendre le relai d'une corticothérapie devenue indésirable parce que néfaste ou inefficace.

- INCONVENIENTS

Ils ont été envisagé dans la première partie de ce travail, mais il importe toutefois de noter :

- que les cures courtes, à dose modérée, permettent de les éviter,

- que les inconvénients digestifs que présente la phénylbutazone lui sont communs avec les corticoïdes,

- qu enfin notre étude ne comporte aucun accident sévère.

Cependant son agressivité sur le tissu myéloïde demeure un inconvénient majeur de la phénylbutazone, alors que la corticothérapie possède l'énorme avantage de le protéger en cas de granulothrombopénie.

Cet inconvénient limite la prescription de la phénylbutazone chez des malades affectés d'une insuffisance myéloïde latente ou patente, que la moelle soit intéressée par le processus lymphogranulomateux, ou qu'elle ait été éprouvée par une radiothérapie ou une chimiothérapie antérieures.

- INDICATIONS -

La phénylbutazone n'a en aucune façon la prétention d'agir sur les poussées évolutives de la maladie de Hodgkin, mais :

- elle permet, par son action puissante et rapide, d'obtenir un état de confort et de mieux être chez un malade en poussée.

- elle permet d'éviter l'institution d'une corticothérapie chez un malade présentant un syndrome inflammatoire important, dans l'attente d'un bilan et d'une thérapeutique appropriée.

- elle permet d'agir sur un syndrome inflammatoire mineur, chez des malades ne présentant plus de signes francs de poussée évolutive, et ceci, à l'exclusion de toute autre thérapeutique.

- elle permet de relayer la corticothérapie, à condition qu'une contre indication digestive ne l'interdise pas.

- elle permet de soulager des malades avancés et devenus réfractaires à la radiothérapie et à la chimiothérapie, en sachant toutefois qu'actuellement cette échéance est reculée par la Vincaleucoblastine et le chlorhydrate de méthyl-carbamoyl-benzyl-hydrazine.

Soulignons en terminant que la phénylbutazone peut participer à la réduction des adénopathies, par son action anti-inflammatoire, en particulier dans les formes anatomo-pathologiques de la maladie de Hodgkin, où prédomine la prolifération du tissu granulomateux.

oOo

CONCLUSION

A la lumière des travaux antérieurs et des observations ici rapportées, la phénylbutazone se révèle d'un intérêt thérapeutique remarquable dans le traitement du syndrome inflammatoire de la maladie de Hodgkin.

Au cours de 20 cures thérapeutiques, nous avons obtenu 13 rémissions complètes de ce syndrome inflammatoire, tel que nous l'avons défini, et 4 rémissions incomplètes.

Nous avons enregistré 2 échecs non totaux et 1 échec total.

Ces rémissions qui comportent essentiellement un retour souvent spectaculaire à l'apyrexie, et une sédation des douleurs, concernent aussi bien des malades arrivés à une période avancée de leur maladie, que des patients en début d'évolution, et ne recevant aucune autre thérapeutique concomitante.

L'effet sur les adénopathies est beaucoup moins important et plus variable. Il semble plus marqué dans les formes où prédomine l'élément granulomateux de l'affection.

L'action sur le prurit est, au contraire négligeable.

Au total, la phénylbutazone exerce une influence favorable sur l'état général, réduit l'asthénie, et peut permettre, grâce au retour à une température voisine de la normale et à la sédation des douleurs, de surseoir aux antalgiques majeurs, de suspendre une corticothérapie, lorsqu'elle a déjà été instituée, ou d'éviter de la prescrire.

L'action anti-inflammatoire de la phénylbutazone ne se superpose d'ailleurs pas toujours à celle des corticoïdes.

Certes, ces effets sont temporaires, mais ils peuvent persister parfois plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. De surcroît, ils sont renouvelables, sous l'effet de cures itératives et de courte durée.

Très peu de réactions secondaires ont été observées.

En aucun cas, elles n'ont imposé l'arrêt du traitement.

oOo

CAS	POSOLOGIE Quot. mg	VOIE D'INTRO-DUCTION	DUREE DE LA CURE en jours	FIEVRE	RESULTAT	DOULEUR	RESULTAT	GANGLIONS	RESULTAT	PRURIT	RESULTAT	INCIDENTS	TRAITEMENT ASSOCIES	ANATOMO PATHOLOGIE
1	600 x 2	IM	8	0		++	+++	+++	++	0	-	0	delta-cortisone 20 mg	Lymphogranulomatose avec prépondérance de l'élément granulomateux
	250 x 2	R	5	39°5	+++	++	+++	++	++	0	-	0	VLB + delta cort. 20 mg	
	250 x 2	R	2	39°	+++	0	-	0		0	-	0	delta-cortisone 15 mg	
2	600	IM	3	Elevée	+++	++	++	++	0	0	-	P	delta-cortisone 15 mg	Prolifération réticulaire prépondérante
	250 x 2	R	11	40°	+++	0	-	++	0	++	0	0	5278	
3	600	IM	15	0	-	+++	+++	+	0	0	-	GB 3700	0	inon communiquée
	250	R	14	38°	++	++	+	0	-	0	-	0	CO60 + triancinolone	
	600 x 2	IM	4	38°5	+++	++	-	0	-	0	-	0	CO 60	
4	250 x 2	R	10	38°	0	++	+++	0	-	0	-	0	0	Non communiquée
	250 x 2	R	1	40°	+++	0	-	0	-	+++	0	0	V.L.B.	
5	250 x 2	R	8	38°	+++	0	-	0	-	0	-	0	0	prolifération réticulaire prépondérante
	250 x 2	R	5	38°5	+++	+++	+++	++	0	0	-	0	delta-cortisone 20 mg	
	250	R	8	38°	+++	++	+++	++	0	0	-	0	- - -	
	250 x 2	R	4	39°	+++	++	+++	++	0	0	-	0	- - -	

TABLEAU I : ETUDE ANALYTIQUE DES CURES DES CINQ PREMIERS MALADES

- la fièvre est représentée par son chiffre le plus élevé
- Les autres symptômes : important : +++, modéré : ++, peu important : +, nul : 0
- Les résultats : rémission complète du symptôme : +++, incomplète : ++, échec 0

CAS n°	POSOLOGIE Quot. mg	DUREE DE LA CURE en jours	VOIE D'INTRO-duction	FIEVRE	RESULTAT	DOULEUR	RESULTAT	GANGLIONS	RESULTAT	PRURIT	RESULTAT	INCIDENTS	TRAITEMENTS ASSOCIES	ANATOMO PATHOLOGIE
6	250	8	R	0	-	++	+++	++	++	0	-	0	delta-cortisone 20 mg	Prédominance granulomatose
7	250 x 2	8	R	38°	+++	++	+++	0	-	0	-	0	0	aspect réticulo granulomateux;
	600	8	IM	0	-	++	+++	++	0	0	-	oedème des cuisses	0	
8	250 x 2	5	R	40°	+++	0	-	0	-	0	-	0	delta-cortisone 30 mg	Prédominance réticulaire
	250 x 2	6	R	39°	0	0	-	0	-	0	-	0	delta-cortisone 30 mg	
9	250 x 2	8	R	0	-	++	++	++	0	0	-	0	0	non communiquée

TABLEAU 2 - ETUDE ANALYTIQUE DES CURES DES 4 AUTRES MALADES

- La fièvre est représentée par son chiffre le plus élevé
- Les autres symptômes : important : +++, accéléré : ++, peu important : +, nul : 0
- Les résultats : rémission complète du symptôme : +++, incomplète : ++, échec 0

CAS n°	NOMBRE DE CURES PAR MALADE	D O S E par cure, en g.
1	3	1 - 9,6 g 2 - 2,5 g 3 - 1 g
2	2	1 - 1,8 g 2 - 6 g
3	3	1 - 9 g 2 - 3, 5 g 3 - 4,8 g
4	2	1 - 5 g 2 - 0,25 g
5	4	1 - 4 g 2 - 2, 5 g 3 - 2 g 4 - 2 g
6	1	2g
7	2	1 - 4 g 2 - 4,8 g
8	2	1 - 2 g 2 - 3 g
9	1	4 g

TABLEAU 3

Dose totale de phénylbutazone administrée par malade et par cure.

NOMBRE DE MALADES TRAITES	NOMBRE DE CURES APPLIQUEES	CAS AVEC FIEVRE	CAS AVEC DOULEUR	CAS AVEC PRURIT	CAS AVEC ADENOPATHIES PERIPHERIQUES	INCIDENTS
9	20	15	14	2	11	2

TABLEAU 4 - ETUDE ANALYTIQUE DE LA PRESENCE DES DIFFERENTS SYMPTOMES EN FONCTION DES CURES APPLIQUEES

NOMBRE DE CURES	ASSOCIATION AVEC CORTICOTDES SEULS	ASSOCIATION AVEC TRAITEMENTS SPECIFIQUES SEUL	ASSOCIATION AVEC CORTICOTDES ET TRAITEMENTS SPECIFIQUES	PHENYLBUTAZONE SEULE
20	9	3	2	6

TABLEAU 5 - ETUDE ANALYTIQUE DES DIFFERENTES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES REALISEES AU COURS DES CURES DE PHENYLBUTAZONE

SYMPTOME	DISPARITION COMPLETE	RETROCESSION INCOMPLETE	AUCUNE MODIFICATION	RESULTATS ININTERPRETABLES
Température	12	1	2	0
Douleur	10	2	1	1
Adénopathies	0	3	8	0
PRURIT	0	0	2	0

TABLEAU 6 - ETUDE ANALYTIQUE DE L'EFFET SUR LES DIFFERENTS SYMPTOMES

ANATOMO-PATHOLOGIE	NOMBRE DE CAS	NOMBRE DE CURES	EFFETS +++ sur ϱ°	ECHECS SUR ϱ°	EFFETS +++ SUR DOUL.	ECHEC SUR DOULEURS	EFFET ++ SUR GAN- GANGLIONS	ECHECS SUR GANGLIONS
Formes à prédominance granulomateuse	2	4	2	0	3	0	3	0
Formes à prolifération réticulaire prépon dérante	3	8	7	1	3	0	0	5
Granulome de Hodgkin typique	1	2	1	0	2	0	0	1
Histologie non communiquée	3	6	2	1	2	0	0	2

TABLEAU 7 - ETUDE ANALYTIQUE DES EFFETS SUR LES DIFFERENTS SYMPTOMES

en fonction de la variété anatomo pathologique de l'affection

NB : Les différences entre le résultat de l'addition des colonnes 3 à 8, et le chiffre de la colonne 2, tient à l'absence de certains symptomes au cours des traitements.

REMISSIONS remissions COMPLETES	REMISSIONS INCOMPLETES	ECHEC NON TOTAUX	ECHECS TOTAUX
13	4	2	1

TABLEAU 8 - ETUDE SYNTHETIQUE DES RESULTATS OBTENUS
sur l'ensemble du syndrome inflammatoire
de la maladie de Hodgkin, tels que nous
les avons définis page : 42

Vu le Président de Thèse

Pr. PERRAULT

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. G. CORDIER

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALCOZER G. et AZZENA D.

Il fenilbutazone nel tratamento della malattia di hodgkin
Archivo E. MARAGLIANO di patologia e clinica
Vol. 12, n° 1, février 1956, p.107-116

2 - ALTEROCHE J. d'

De l'intérêt thérapeutique de la phénylbutazone au cas de la lymphogranulomatose maligne.
Thèse, Paris 1955, n° 849

3 - AMIEL J.L., BERNARD J., DREYFUS B., LAUGIER A., SELIGMANN M., PEQUIGNOT H.

Traitement actuel de la maladie de Hodgkin et des réticulosarcomes.
Confrontation de l'hôpital Necker. Presse Médicale, Ann. 73, n°7, 6 février 1965, p.353

4 - ARON E.

Les accidents gastro-duodénaux de la Phénylbutazone
Médecine et Hygiène : n° 317, p.39

5 - ARON E.

Le rôle protecteur de l'acide ascorbique dans les ulcérations digestives médicamenteuses, expérimentales et cliniques en particulier par la phénylbutazone.
Thérapie, Tome XIII, n° 2, 1958, p.185

6 - BERNARD J.

Le traitement chirurgical de la maladie de Hodgkin
B.M. Soc. Med. Hôp. Paris 4 juillet 1947, 23.24.25

7 - BERNARD J.

Maladies du sang et des organes hématopoïétiques.
Collection Médico-Chirurgicale, Flammarion 1954, p.461

8 - BERTRAND I. et LATAIX P.

Localisation mammaire de la lymphogranulomatose maligne.
Presse Médicale, 15 octobre 1952, p.1383-1384

9 - BICKEL G.

Phénylbutazone in the treatment of Hodgkin's disease
Acta Medica Scandinavica, vol 153, Tome IV, 1956

10 - BOURDIN J.S. et SARACINO R.T.

Les essais thérapeutiques en cancérologie.
Gazette médicale de France. Tome 66, n° 19,
10 octobre 1959, p.1405

11 - COURTOIS J.E. et PERLES R.

Précis de chimie biologique
Tome I, p.274-275, Masson 1959

12 - DUHAMEL G. et MARCHAL G.

Maladie de Hodgkin. Encyclopédie Médico-Chirurgicale
Sang et Organes hématopoïétiques. 13030-A10
janvier 1965

13 - DUHAMEL G.

Existe-t-il des formes "bénignes" de maladie de Hodgkin ?
Le concours Médical 10.IV.1965, 87-15
p.2493-2494

14 - HARWERTH H.G.

Les traitements combinés de la lymphogranulomatose maligne.
Revue des Sciences médicales, n° 8, 1954

15 - HEILMEYER L., HARWERTH H.G., DOXIÉ J., KRAUSS R.

Klinische und experimentale untersuchungen uber die wirkungen von butazolidin und seine Anwendung bei Leukamien neoplastichen Prozessen und Lymphogranulomatosen.
Arzneimittel Forschung, 3, 161, 1953

16 - HUGUENIN R. et BERTRON J.

Un diagnostic inaccoutumé de tumeur mammaire isolée.
Presse Médicale, 10 octobre 1942, n° 45, 633

17 - KLIMA Von R., BEYREDER J., HERZOG E.

Zur wirkung des Butazolidins bzw. Irgapyrins bei der lymphogranulomatose und anderen blutkranheiten
Wien, Klin. Wschr. 104-16, 1953

18 - KRAUSS R.

Irgapyrin und Butazolidin therapie bei lymphogranulomatose
Arzneimittel Forschung 10, 123 - 1951

19 - LION M.

La prévention par l'acide ascorbique des accidents dus à la phénylbutazone.
Thèse Paris 1959

20 - MALLARME J.

L'adénogramme des sarcomes ganglionnaires.
Le Sang 1955, 26. N°6, p.553

21 - MARCHAL G. et DUHAMEL G.

L'adénogramme de la maladie de Hodgkin
Le Sang 1955, 26, n° 6, p.542

22 - MARCHAL G. et DUHAMEL G.

Maladie de Hodgkin
Encyclopédie médico-chirurgicale, Sang et Organes hématopoïétiques, 13030 A.10, janvier 1965

23 - MATHE G., AMIEL J.L., SCHWARZENBERG L. SCHNEIDER M. CATTAN A., BREZIN C.

Les alcaloïdes de la pervenche en chimiothérapie anti-cancéreuse.
Le Conclurs Médical, 28 nov. 1964, 86-48, p;6755

24 - MATHE G., SCHWEISGUTH O., BRULE G., AMIEL J.L. CATTAN A., THOMAS M., ZAMET P.

Essai de traitement de la maladie de Hodgkin et d'autres affections réticulo-histiocytaires malignes par la Vincaleucoblastine.
Presse Médicale 27.1962, p.1349

25 - MATHE G. et SEMAN G.

Aspects histologiques et cytologiques des leucémies et hématosarcomes.
Maloine Ed. 1963, p.117-123

26 - PIETRO S. di, et VESCIA E.

Impiego del Fenilbutazone nel linfogranuloma maligno e in alter affezioni neoplastiche
Minerva Medica Anno XLVII n° 59-60, juillet 1956, p.273

27 - RECHENBERG H.K. Von

Phénylbutazone
Edward Arnold Publischer London 1962

28 - ROTTINO A., JOFFE A., HOFFMANN G.

Butazolidine et maladie de Hodgkin
Instantannés Médicaux n° 55, 12 juin 1954

29 - SMADJA R.H.

La Vincaleucoblastine dans le traitement de la maladie de Hodgkin et d'autres hématosarcomes et leucémies
Thèse, Paris 1964

oOo

TABLE DES MATIERES

Page

- LA MALADIE DE HODGKIN

  - Rappel clinique 3
  - Anatomo-pathologique 7
  - Thérapeutique 11

    . les médications spécifiques, 13
    . les médications anti-inflammatoires 17

- LA PHENYLBUTAZONE

  - Définition chimique 19
  - Pharmacologie 20
  - Propriétés thérapeutiques 20

    . utilisation 21
    . inconvénients et accidents 21
    . leur prévention 22

- ANALYSE DES TRAVAUX ANTERIEURS 22

  - Leurs conclusions 25

- OBSERVATIONS PERSONNELLES 27

  - Analyse des résultats, 37
  - Appréciation analytique 39
  - Appréciation synthétique 42

- DISCUSSION 45

- CONCLUSIONS 49

- Tableaux analytiques 51

- BIBLIOGRAPHIE

oOo

AGEMP